

**UNIVERSIDAD NUEVA GRANADA  
HOSPITAL MILITAR CENTRAL  
SERVICIO DE UROLOGIA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**"Sobrevida de los pacientes con cáncer de testículo avanzado tratados en el  
Hospital Militar Central en la última década"**

**DR. JAIME ANDRES CAJIGAS  
DR HENRY OLIVEROS  
DRA PAULA M. ESPARZA**

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to one of the listed authors, is positioned to the right of the names.

**BOGOTA, 2007**

**Pregunta de Investigación:**

Describir la sobrevida de los pacientes con cáncer de testículo avanzado tratados en el Hospital Militar Central en la última década.

**Problema de investigación:**

La mayoría de los pacientes que son diagnosticados con Cáncer de testículo son curados con orquidectomía radical más ciclos de quimioterapia, radioterapia o linfadenectomía retroperitoneal (RPLND) dependiendo de el estadio y patología de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento del cáncer de testículo avanzado merece especial consideración, ya que la mayoría de urólogos y oncólogos están tratando este tipo de patología, con quimioterapia sistémica seguida de RPLND posterior a la quimioterapia. Estudios en la literatura han identificado como factores de sobrevida: la resección completa de tumor, la presencia de tumor viable en espécimen quirúrgico, elevación de marcadores tumorales previo a RPLND y la necesidad de segunda RPLND. Se ha estimado que aproximadamente el 25% de los pacientes después de la RPLND post quimioterapia van a tener progresión de la enfermedad con pobre pronóstico.

**Introducción**

En Estados Unidos se diagnostican anualmente 8,000 casos de cáncer testicular. Aproximadamente 390 de esos pacientes morirán por la enfermedad. La mayoría de los pacientes son curados con la orquidectomía y radioterapia, quimioterapia y/o linfadenectomía retroperitoneal complementarias.<sup>3</sup>

Es necesario establecer los factores pronósticos para determinar enfermedad oculta y así ofrecer el mejor tratamiento al paciente con el menor impacto posible en su calidad de vida y toxicidad a largo plazo. Se ha reportado por ejemplo, que entre un 50 y 84% de los enfermos han recibido quimioterapia adyuvante innecesaria.<sup>1</sup>

Los tumores testiculares de células germinales son altamente sensibles a quimioterapia con tasas de curación del 90%.<sup>1</sup> Esta se ha utilizado después de la orquidectomía en pacientes sin evidencia clínica y paraclínica de metástasis (estadio I) y posterior a linfadenectomía retroperitoneal (RPLND) (estadio II), cuando esta demuestra compromiso ganglionar o en aquellos casos en que persiste la elevación de los marcadores tumorales.

El propósito de este tratamiento es prevenir las recurrencia, las cuales dependen del tipo histológico y estadio clínico del tumor, (tabla 1) <sup>3</sup>

	<b>Seminoma estadio I</b>	<b>No Seminoma estadio I (NSGCT)</b>
<b>Riesgo recurrencia</b>	16%	50%
<b>Tiempo recaída</b>	12-15 meses	4 – 13 meses
<b>Sitio recaída</b>	Retroperitoneo (96%) Región inguinal	Retroperitoneo (60%) Pulmón (25%) elevación de marcadores (10%)
<b>Factores predictores</b>	tumor > 4 cm, invasión vascular, invasión a la rete de testis, edad < 34 años	invasión linfática, invasión vascular*, presencia de carcinoma embrionario y ausencia de tumor de saco de Yolk.

\* invasión vascular el factor mas importante.

El Medical Research Council (MCR) estableció una tasa de recaída de 50% en NSGCT estadio I en pacientes que recibieron como único tratamiento la orquidectomía. Por este motivo, en Estados Unidos se les ofrece RPLND diagnóstica y terapéutica. Esta conducta no está libre de complicaciones y es considerada por algunos centros una terapia agresiva y ocasionalmente podrían sobre tratarse los pacientes. La sociedad Europea de Urología prefiere entonces el uso de 2 ciclos de Bleomicina, Etoposido y cisplatino (BEP). A pesar de que se ha reportado una sobrevida libre de progresión a largo plazo de 97% con la quimioterapia adyuvante esta no está libre de efectos adversos importantes especialmente la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad vascular, infertilidad (azoospermia), elevación de niveles triglicéridos, leucemia y desarrollo de segundas malignidades.<sup>1</sup>

Para pacientes con estadio II A/B (NSGCT) se han descrito tasas de curación entre 90 y 100% luego de orquidectomía mas quimioterapia o RPLND. A pesar de esto algunas series han demostrado que, un tercio de estos pacientes van a requerir terapia adicional para alcanzar tasas optimas de curación. Teniendo en cuenta que con RPLND como monoterapia se ha alcanzado tasas de curación entre 50 y 75%, actualmente se recomienda 2 ciclos de BEP mas RPLND, con tasas de recurrencia de 3-11% principalmente a el retroperitoneo y en algunos casos a pulmón.<sup>2</sup>

En pacientes con tumores de células germinales avanzado (GCT) la quimioterapia basada en platino ha tenido tasas de curación cercanas al 80%. Aproximadamente el 20% de los pacientes que se presentan con enfermedad metastasica mueren.<sup>4</sup>

Entre los factores pronósticos para predecir recaída posterior a tratamiento están: resección incompleta, marcadores tumorales elevados previo a cirugía, presencia de tumor viable en espécimen quirúrgico (factor mas importante), segunda linfadenectomía, tamaño de masa residual posterior a la quimioterapia y sitio de metástasis. Basado en estos factores el consenso internacional de células germinales (IGCCC) clasifico en 3 categorías ( pobre, intermedio y alto riesgo)<sup>5</sup>,tabla 3. El 40% de los pacientes agrupados en categoría pobre e intermedio recaen.

International Germ Cell Collaborative Group Consensus Classification of intermediate and poor prognosis groups

	Intermediate Prognosis	Poor Prognosis
Non-Seminoma	Testis retroperitoneal primary site, AND No non-pulmonary visceral metastases, AND Intermediate markers ANY OF: AFP $\geq 1000$ and $\leq 10,000$ ng/mL or HCG $\geq 5000$ IU/L and $\leq 50,000$ IU/L or LDH $\geq 1.5$ and $\leq 10$ upper limit of normal	Metastatic primary site, OR Non-pulmonary visceral metastases (e.g. brain, bone or liver metastases), OR Poor markers ANY OF: AFP $> 10,000$ ng/mL or HCG $> 50,000$ IU/L or $> 10,000$ ng/mL or LDH $> 10$ upper limit of normal
Seminoma	Any primary site, AND Non-pulmonary visceral metastases, AND Normal AFP, any HCG, any LDH	No patients with pure seminoma classified as having a poor prognosis

El Tratamiento actual para NSGCT (riesgo intermedio y/o pobre) avanzado consiste en 4 ciclos de quimioterapia (BEP) seguida de RPLND

El 25% de los pacientes con linfadenectomía post quimioterapia (PC-RPLND) van a experimentar progresión de la enfermedad asociado con mal pronostico. La mayoría de las recurrencias son en el tórax y abdomen en el primer año post operatorio, los pacientes con estadio clínico mas avanzado están mas propensos a recaer. Las

tasas de recaída según estadio clínico IIB, IIC y III de 12%, 40% y 47% respectivamente.<sup>3</sup>

El pronóstico después de cirugía depende de histología de la masa resecada. Las series recientes reportan fibrosis/necrosis en un 40-50%, teratoma en un 35-40% y tumor viable en un 10-15%.<sup>4</sup>

A estos pacientes en cada control, se les debe realizar examen físico completo, incluyendo examen neurológico, valoración de ganglios supraclaviculares y marcadores tumorales. Adicionalmente según su estadio clínico se debe seguir con imágenes (tabla 2)

	Time Follow-up												Yearly
	1	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
Clinical stage IIA													
History				X				X				X	
Physical examination <sup>a</sup>				X				X				X	
Serum tumor markers <sup>b</sup>				X				X				X	
Chest x-ray				X				X				X	
Abdominal/pelvic CT				X				X				X	
Clinical stage IIB													
History		X		X		X		X		X		X	X
Physical examination <sup>a</sup>		X		X		X		X		X		X	X
Serum tumor markers <sup>b</sup>		X		X		X		X		X		X	X
Chest x-ray		X		X		X		X		X		X	X
Abdominal/pelvic CT		X		X		X		X		X		X	X
Clinical stage IIC													
History		X		X		X		X		X		X	X
Physical examination <sup>a</sup>		X		X		X		X		X		X	X
Serum tumor markers <sup>b</sup>		X		X		X		X		X		X	X
Chest x-ray		X		X		X		X		X		X	X
Abdominal/pelvic CT		X		X		X		X		X		X	X
Clinical stage III													
History	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum tumor markers <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chest x-ray	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Abdominal/pelvic CT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

<sup>a</sup> Physical examination includes a head and neck examination, and brief neurological evaluation

<sup>b</sup> Serum tumor markers include AFP, P-HCG, and LDH

Se han reportado recurrencias tardías, definidas como recurrencias después de 2 años de finalizado el tratamiento, es por esto que se deben seguir anualmente después de 5 años debido a su enfermedad de base así como por el riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar otros tumores sólidos como: tumores de pulmón, vejiga, páncreas y estomago.<sup>3</sup>

## Justificación

El cáncer de testículo generalmente afecta jóvenes entre la tercera y cuarta década de la vida, es uno de los tumores sólidos mas curables y representa un modelo interdisciplinario entre urólogos, radiólogos y oncólogos. En el cáncer de testículo avanzado, la integración entre quimioterapia y cirugía resulta en tasas de sobrevivida mayores del 90%. La resección completa de la enfermedad retroperitoneal es el

factor mas importante para sobrevida libre de recaída, sin embargo este procedimiento no esta exento de complicaciones debido a los efectos adversos secundarios a la quimioterapia ( efectos hematológicos, pulmonares y renales) que le confiere mayor morbilidad.

### **Objetivo General**

1. Describir la tasa de curación y sobrevida en pacientes con cáncer de testículo avanzado sometidos a linfadenectomia retroperitoneal posterior a quimioterapia en Hospital Militar Central.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir histopatología que con mayor frecuencia compromete retroperitoneo en pacientes sometidos a linfadenectomia retroperitoneal posterior a quimioterapia.
2. Describir la presentación y tamaño de masa retroperitoneal en los pacientes que han sido tratados en Hospital Militar Central con diagnostico de Cáncer de testículo avanzado antes y después de los ciclos de quimioterapia.
3. Describir los sitios de recurrencia tumoral mas comunes y el tiempo de recurrencia posterior a RLPN post quimioterapia.
4. Describir los factores pronósticos adversos en la patología inicial para sobrevida, progresión de la enfermedad y recaída.
5. Describir morbimortalidad relacionada con el procedimiento quirúrgico.

### **Diseño**

Estudio descriptivo de serie de casos.

### **Materiales y métodos**

Se revisaran las Historias clínicas junto con las descripciones quirúrgicas del servicio de Urología del Hospital Militar Central correspondientes a los años 1998 a 2007, identificando pacientes con diagnostico de cáncer de testículo sometidos a linfadenectomia retroperitoneal, y se tomaran datos directamente de historia clínica basados en: histología tumoral, marcadores tumorales en el momento de orquidectomia, marcadores tumorales previo a RPLND, numero de ciclos recibidos de quimioterapia antes de RPLN, estadio patológico, edad en el momento del diagnostico, complicaciones quirúrgicas, tiempo quirúrgico, numero de ganglios resecados en RPLND y seguimiento.

## **Variables**

**Edad:** Numero de años cumplidos en el momento del diagnostico.

Variable continua de razón.

**Histología tumoral:** Informe de la patología de la orquidectomía radical realizada al paciente con diagnostico de cáncer de testículo.

Variable nominal

**Marcadores tumorales:** alfa fetoproteína, deshidrogenada láctica y hormona

gonadotropina corionica son los marcadores tumorales para cáncer de testículo los cuales serán tomados a el paciente en el momento de la orquidectomía, post orquidectomía y previos a la realización de linfadenectomía retroperitoneal

Variable Ordinal

**Ciclos de quimioterapia:** ciclos de quimioterapia realizado a los pacientes con cáncer de testículo avanzados con Bleomicina, etoposido y Cisplatino

Variable Ordinal

**Estadio patológico:** Clasificación según el consenso internacional de células germinales y el TNM, los cuales abarcan la Histopatológica y los marcadores tumorales para definir estadio patológico.

Variable Nominal

**Complicaciones quirúrgicas:** eventos que se desarrollen durante el procedimiento

quirúrgico: linfadenectomía retroperitoneal que no son propios del procedimiento.

Variable Nominal

**Tiempo quirúrgico:** tiempo en minutos para realización de procedimiento quirúrgico: linfadenectomía retroperitoneal

Variable Intervalo

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Albers P , Perabo F et al. Adjuvant chemotherapy in stage I and II testicular cancer(2001): World Journal Urology Vol 19: pag 76-81
2. Steiner H, Muller T et al. Two cycles of cisplatin-based chemotherapy for low-volume retroperitoneal stage II non seminomatous germ cell tumors (2006). BJU international. Vol 98: pag 349-352
3. Spiess P, Brown G et al. recurrence Pattern and Proposed Surveillance protocol Following Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection. (2007). The Journal of Urology. January. Vol 177: pag 131-138
4. Shayegan B, Carver B et al. clinical outcome following post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with intermediate – and poor-risk nonseminomatous germ cell tumor. (2007). BJU international. Vol 99: pag 993-997
5. Toner G. The Challenge of Poor Prognosis Germ Cell Tumors. (2007).Urologic Clinics of North America. Vol 34: pag 187-197